

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591285

研究課題名(和文)新しい表面筋電図定量解析法、CI法の開発と臨床応用

研究課題名(英文)Development and Clinical application of the Clustering Index method, a new quantitative analysis of surface EMG

研究代表者

園生 雅弘 (Sonoo, Masahiro)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：40231386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：神経筋疾患の診断法として、針筋電図検査が広く用いられていますが、痛みがかなり強いという欠点があります。我々は、電極を貼付けるだけの表面筋電図によって神経原性が筋原性が鑑別できる、Clustering Index法という方法を開発しました。本研究ではその手法をさらに洗練し、さらに小児を対象とした検討も行って、小児においてもこの針を刺さない筋電図によって、下位運動ニューロン疾患か、筋ジストロフィーなどの筋疾患かの鑑別がある程度可能であることを明らかにしました。

研究成果の概要(英文)：Needle EMG is widely used as a diagnostic measure of neuromuscular disorders, although significant pain is its definite drawback. We developed a quantitative analysis of the surface EMG (SEMG), Clustering Index (CI) method, which can differentiate between neurogenic and myopathic changes by a non-invasive single-channel SEMG recording. In this study, we refined parameters of the CI method that can achieve best diagnostic yield. Furthermore, we examined 27 children having neuromuscular disorders and found that CI method had moderate diagnostic power even for such pediatric patients. We also experienced a patient who had been long diagnosed as muscular dystrophy, although SEMG of the trapezius muscle revealed a neurogenic change, which lead to documentation of the spinal muscular atrophy by gene analysis. SEMG using CI method is a promising non-invasive measure to evaluate neuromuscular disorders.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：表面筋電図 針筋電図 神経筋疾患 小児 定量解析

1. 研究開始当初の背景

(1)表面筋電図 (SEMG) への期待

神経筋疾患や整形外科的疾患の診断法として、針筋電図検査は広く臨床に用いられている古典的検査であるが、痛みが相当強いという侵襲の大きさが大きな問題点である。このため、経過を追って検査を繰り返すことが困難であり、また、小児科領域での応用を妨げている要因ともなっている。針筋電図の役割のたとえ一部でも、表面筋電図 (SEMG) によって代替できるとすれば、その意義は大きい。

(2)従来の SEMG による神経原性筋原性診断の試み

針筋電図検査の最大の目的のひとつは神経原性・筋原性変化の鑑別であり、神経筋疾患の診断における最初の重要なステップとなる。この神経原性と筋原性の鑑別を表面筋電図で行うという過去の試みはないわけではないが、十分な成果はあがっていない (Rodriguez and Agre, 1991; Toulouse et al., 1992)。これは表面筋電図では運動単位電位 (MUP) の重なりが針筋電図に比べてはるかに大きく、個々の MUP の分離同定と評価が不可能であった、もしくはそう信じられていたために他ならない。近年多チャンネルを用いた表面筋電図記録で MUP を検出評価する試みが行われており、一定の成果が得られているが (Drost et al., 2006; Merletti et al., 2008) 電極も特殊であり、臨床に広く用いるには限界がある。

(3)MUNE/MUNIX について

その他、表面電極を用いて神経筋疾患の診断・評価を試みるもうひとつの方法として、比較的広く用いられているものに、運動単位数推定 motor unit number estimate (MUNE) と呼ばれる一連の検査法がある (McComas, 1995; Daube, 2006)。また、その変法で、随意収縮時 SEMG を用いる MUNIX という手法も発表されている (Nandedkar et al., 2004)。これらは、1筋の運動単位数を推測できるという大きな利点を有しているが、応用できるのは神経原性疾患のみで、筋原性変化の診断を目的としたものではない。

(4)我々のこれまでの試み：CI 法の創案 我々は、これらの現状に対して、単一チ

ヤネルの表面筋電図でも実は神経原性・筋原性の診断は可能ではないかとの構想を抱き、研究を行って来た。その結果、

1) MUP の分離が良好となるように電極配置を工夫する。

2) 表面筋電図信号の新しい解析法、Clustering Index 法 (CI 法) を開発する。

この2つの方法論的革新により、前脛骨筋 (TA) において、通常の脳波用皿電極を用いた単一チャンネルの随意収縮時表面筋電図から神経原性・筋原性を診断する事に成功して報告した (Uesugi et al., 2011)。

また、小指外転筋 (ADM) においても、同様に電極配置を工夫する事で、MUP 分離が可能であることを示し、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の電気生理学的マーカーとして MUNE よりも優れている可能性を示唆した (Higashihara et al., 2011)。

2. 研究の目的

本研究では、以下のことを目的とした(当初記載の目的からの追加・変更も含む)。

(1) CI 法の種々パラメータ設定を見直し、さらに良好な感度を得る事を目指す。

(2) CI 法の異常検出感度・特異度を針筋電図の定量解析法と比較する。

(3) CI 法の TA, ADM 以外の筋への適用を検討する。

(4) CI 法の小児への適用について検討する。

(5) CI 法の比較対象となる、MUNE、針筋電図、神経伝導検査 (NCS) などについて、診断能を向上するための種々の研究を施行する。

3. 研究の方法

以下、前記目的の番号と対応させて説明する。

(1)、(2) さらに多くの患者について CI 法のデータを得て、最適のパラメータを検討すると同時に針筋電図所見と比較を行う。

(3) 僧帽筋や上腕二頭筋での CI 法の適用を検討する。

(4) 国立精神神経センター小児神経科と共同研究で、小児神経筋疾患患者の SEMG 検査を施行する。

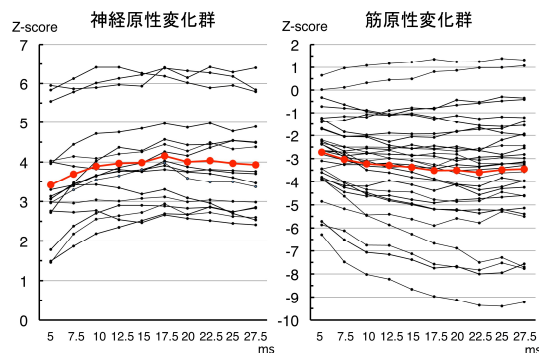
(5) 健常者や SBMA 患者を対象に、MUNE における表面運動単位電位 (SMUP) の起源、

神経原性と筋原性の鑑別において大きな問題となる封入体筋炎(IBM)の針筋電図所見、多数の健常者・神経原性・筋原性疾患患者の針筋電図波形を解析対象とした、新たなMUPパラメータや fasciculation potential (線維束自発電位) についての検討、NCSにおける種々の研究を施行する。

4. 研究成果

(1) 神経原性疾患患者 20 名、筋原性疾患患者 35 名のデータを得た(最初の論文時からほぼ倍増)。これらについて、解析の Windows 幅を種々に変えての検討を行い、17.5 ms の Window 幅が最適であるとの結論に達した。

この結果については種々学会に発表し、また論文投稿準備中である。



Window 幅を様々に変えた時の神経原性・筋原性それぞれの患者群での Z-score 値。各群患者の Z-score の平均値の絶対値の 2 群での合計は、17.5 ms 幅で最も大きい。

(2) 上記の患者の多くについて、針筋電図波形がストアされており、それらについての MUP パラメータ解析を進行中である。

(3) 筋ジストロフィーと診断されていた症例において、僧帽筋の SEMG 記録が明確な神経原性変化であったことを契機に遺伝子診断を施行し、脊髄性筋萎縮症(SMA)の確定診断に至った症例を経験した。健常者との比較も行い、これらの結果について学会に発表し、また論文投稿準備中である。

(4) 27 例の小児神経筋疾患患者(9 例神経原性、18 例筋原性)の TA の SEMG データを得た。CI 法による解析によって、神経原性疾患患者 9 例中 4 例、筋原性疾患患者 18 例中 11 例について、特異的診断が可能であり、CI 法の小児での有用性が示された。この結果については学会発表と論文投稿の準備中である。

備中である。

(5) MUNE、針筋電図、神経伝導検査について下記のような成果を得た。

小指球での MUNE 検査における SMUP の起源筋は、小指外転筋は 3 割前後で、骨間筋など小指球以外の筋からの遠隔電場電位由来が過半数を示すことを示し、この事実が MUNE 検査結果に与える影響について考察した。これらの結果は 2 本の学術論文として掲載された(Higashihara et al., 2013; Kawamura et al., 2013)。

IBM 患者 7 名の針筋電図随意収縮時活動について、MUP パラメータ定量解析を行い、上腕二頭筋では、神経原性類似の large MUP (面積、Size Index 高値) が目立つが、筋原性で典型的とされる small MUP (面積、Size Index 低値) は全く見られないこと、しかし高度に障害される深指屈筋(FDP)では典型的な small MUP が多く見られることを示した。このことから IBM においては FDP の検査の有用性が高いこと、IBM の本態があくまでミオパチーであること、また Recruitment pattern が筋原性の診断に有用であることなどが示された。この結果は学術論文として掲載された(Hokkoku et al., 2012)。

MUP パラメータとしての Size Index について、縦軸に $\log(\text{area}/\text{amp})$ を採用し、また神経原性、筋原性それぞれについて最適化した、revised size index を考案し、学会発表した。これについては論文投稿準備中である。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の線維束自発電位について検討し、その分布や診断的役割を明らかにした。この結果は学術論文として掲載された(Higashihara et al., 2012)。

神経伝導検査については、尺骨神経 CMAP の遠隔電場電位の起源(Sonoo et al., 2011) 尺骨神経逆行性感覚神経伝導検査における背側皮枝への刺激の波及(Murashima et al., 2012) Guillain-Barre 症候群における A 波(Kawakami et al., 2012) 神経伝導検査における最適な刺激持続時間(Tamura et al., 2013) 外側前腕皮神経感覚神経伝導検査における橈骨神経への刺激の波及(Oishi et al., 2014) などの研究が論文掲載された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

(1) Kawamura Y, Sonoo M, Higashihara M, et al. Origin of surface MUPs in hypothenar motor unit number estimation. Muscle Nerve 2013; 48: 185-190.

(2) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Far-field potentials in hypothenar motor unit number estimation. Muscle Nerve 2013; 48: 191-197.

(3) Tamura A, Sonoo M, Hoshino S, et al. Stimulus duration and pain in nerve conduction studies. Muscle Nerve 2013; 47: 12-16.

(4) Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, et al. EMGs of the flexor digitorum profundus muscle in inclusion body myositis. Muscle Nerve 2012; 46: 181-186.

(5) Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, et al. Fasciculation potentials in ALS and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. Muscle Nerve 2012; 45: 175-182.

(6) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy using the Clustering Index method. Muscle Nerve 2011; 44: 539-546.

(7) Sonoo M, Kurokawa K, Higashihara M, et al. Origin of far-field potentials in the ulnar compound muscle action potential. Muscle Nerve 2011; 43: 671-678.

〔学会発表〕(計 15 件)

(1) Sonoo M: Invention and clinical application of the Clustering Index (CI) method. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, Berlin, 2014/ 3/ 22.

(2) Uesugi H, Ogawa G, Stalberg E, Higashihara M, Ugawa Y, Hida K, Saito H, Sonoo M: The most appropriate window width for the “ Clustering Index method ”. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, Berlin, 2014/ 3/ 20.

(3) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Nagashima Y, Terao Y, Kaida K, Ikewaki K, Ugawa Y, Tsuji S: Far-field potentials reduced the diagnostic sensitivity of hypothenar motor unit number estimation (MUNE) in SBMA patients. American Academy of Neurology 65th Annual Meeting, San Diego, 2013/ 3/ 19.

(4) Sonoo M: Clustering Index method: a quantitative analysis of surface EMG. XII Jornada Paulista, Sao Paulo, 2012/ 12/ 7.

(5) 上杉春雄, 園生雅弘, 東原真奈, Erik Stalberg, 齊藤久寿: 定量表面筋電図解析法 “ Clustering Index 法 ” を用いた、前脛骨筋検査における最適 window 幅の検討. 第 42 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 東京, 2012/ 11/ 9.

(6) Sonoo M, Uesugi H, Higashihara M, Stålberg E: Surface EMG, Clustering Index. XXth International SFEMG and QEMG Course and XIIth QEMG Conference, Istanbul, 2012/ 6/ 4.

(7) Uesugi Y, Sonoo M, Stalberg E, Higashihara M, Ugawa Y, Saito H: The most appropriate window width for the “ Clustering Index method ” . XXth International SFEMG and QEMG Course and XIIth QEMG Conference, Istanbul, 2012/ 6/ 5.

(8) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Nagashima Y, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y: Contribution of far-field potentials on motor unit number estimation. 58th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, San Francisco, 2011/ 9/ 16.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

園生 雅弘 (SONOO, Masahiro)
帝京大学・医学部神経内科・教授
研究者番号 : 40231386

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

東原 真奈 (HIGASHIHARA, Mana)

東京都健康長寿医療センター・神経内科・
医師

研究者番号：20622476

黒川 勝己 (KUROKAWA, Katsumi)

川崎医科大学・医学部神経内科・准教授

研究者番号：20289177

畑中 裕己 (HATANAKA, Yuki)

帝京大学・医学部神経内科・助教

研究者番号：40322458

小川 剛 (OGAWA, Go)

帝京大学・医学部神経内科・助教

研究者番号：50632311

北國 圭一 (HOKKOKU, Keiichi)

帝京大学・医学部神経内科・助手

研究者番号：80623355